

Brevet N°

88049

du 3 janvier 1992

Titre délivré 25 AOUT 1992

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre

de l'Économie et des Classes Moyennes

L-3533

Service de la Propriété Intellectuelle

LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., 5, Kanda Surugadai

2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan, représentée par

Monsieur Jean Waxweiler, 55 rue des Bruyères, 1274 Howald

agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce trois janvier mil neuf cent quatre-vingt-douze

à 15,00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Bis(acyloxy-O)borate de 1' (acide-O³,O⁴-6,7-substitué-8-
alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique)
et le sel de ce dernier, ainsi que leur procédé de préparation.

C 07 F 5/04, C 07 D 2/15/56

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. ----- planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le trois janvier 1992 :

5. la délégation de pouvoir, datée de Tokyo, Japan le 5 décembre 1991 :

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

Naomi Takagi, 5961-21, Tomonuma, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi-ken,
Japan; Hironobu Fubasami, 2-7-6, Kawagishi-naka, Okaya-shi, Nagano-ken, Japan;
Hiroshi Matsukubo, 5-11-29, Minato, Okaya-shi, Nagano-ken, Japan.

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

déposée(s) en (8) -----

le (9) -----

sous le N° (10) -----

au nom de (11) -----

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

Jean Waxweiler, 55 rue des Bruyères, 1274 Howald

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,

avec ajournement de cette délivrance à ----- mois.

Le déposant/mandataire: *Waxweiler*

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes.

Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 03.01.1992

à 15,00 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal", à la demande de brevet principal No du - (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est une personne morale, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, lorsque celui-ci est une personne physique, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N°

880 49

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

du 3 janvier 1992

Titre délivré



Monsieur le Ministre

de l'Économie et des Classes Moyennes L-3533

Service de la Propriété Intellectuelle

LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD., 5, Kanda Surugadai

2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101, Japan, représentée par
Monsieur Jean Waxweiler, 55 rue des Bruyères, 1274 Howald

agissant en qualité de mandataire

dépose(nt) ce trois janvier mil neuf cent quatre-vingt-douze

à 15,00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:

"Bis(acetyloxy-O)borate de l'(acide-0³,0⁴-6,7-substitué-8-
alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique)
et le sel de ce dernier, ainsi que leur procédé de préparation.

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires;

3. planches de dessin, en trois exemplaires;

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le trois janvier 1992;

5. la délégation de pouvoir, datée de Tokyo, Japan le 5 décembre 1991;

6. le document d'ayant cause (autorisation);

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

Naomi Takagi, 5961-21, Tomonuma, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi-ken,
Japan; Hironobu Fubasami, 2-7-6, Kawagishi-naka, Okaya-shi, Nagano-ken, Japan;
Hirosaki Matsukubo, 5-11-29, Minato, Okaya-shi, Nagano-ken, Japan.

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de

déposée(s) en (8)

le (9)

sous le N° (10)

au nom de (11)

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

Jean Waxweiler, 55 rue des Bruyères, 1274 Howald

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées,
avec ajournement de cette délivrance à mois.

Le déposant/mandataire:

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 03.01.1992

à 15,00 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68(X)7

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT

(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal", à la demande de brevet principal No du (2) inscrire les nom, prénom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est une personne morale ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prénom, adresse du mandataire agréé, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner". Lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complété, le cas échéant, par l'indication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

M E M O I R E D E S C R I P T I F

DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE BREVET D'INVENTION

AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

par: KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
5, Kanda Surugadai 2-chome
Chiyoda-ku,
Tokyo 101,
Japan

pour: Bis(acyloxy-O)borate de 1'(acide-0³,0⁴-6,7-
substitué-8-alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-
4-oxo-3-quinoléinecarboxylique) et le sel de
ce dernier, ainsi que leur procédé de
préparation.

[Handwritten signature]

Spécification

1. Titre de l'invention

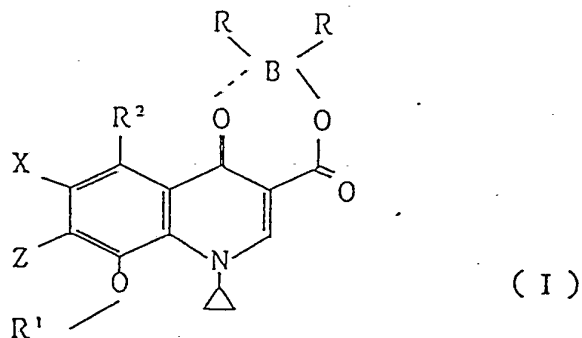
Bis(acyloxy-O)borate de 1'(acide- O^3, O^4 -6,7-substitué-8-alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique) et le sel de ce dernier, ainsi que leur procédé de préparation.

5

2. Abrégé

Nouveau composé du bis(acyloxy-O)borate de 1'(acide- O^3, O^4 -6,7-substitué-8-alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique), de son sel et de son hydrate représentés par une formule générale (I)

15



20

qui constitue le produit intermédiaire important pour préparer un nouvel acide quinolone-carboxylique d'un médicament utile.

25

3. Description détaillée de l'invention

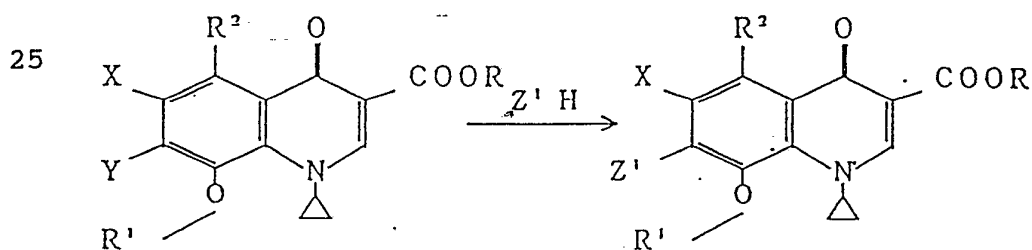
[Domaine utilisable pour l'industrie]

La présente invention concerne un nouveau composé
 5 du produit intermédiaire important pour la préparation
 d'un nouvel acide quinolone-carboxylique contenant un
 groupe alcoxy en position 8, qui est utile comme
 médicament, le bis(acyloxy-O)borate de l'(acide-O³,O⁴-
 6,7-substitué-8-alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-
 10 3-quinoléine carboxylique), son sel, son hydrate, ainsi
 que le procédé de préparation de ces derniers.

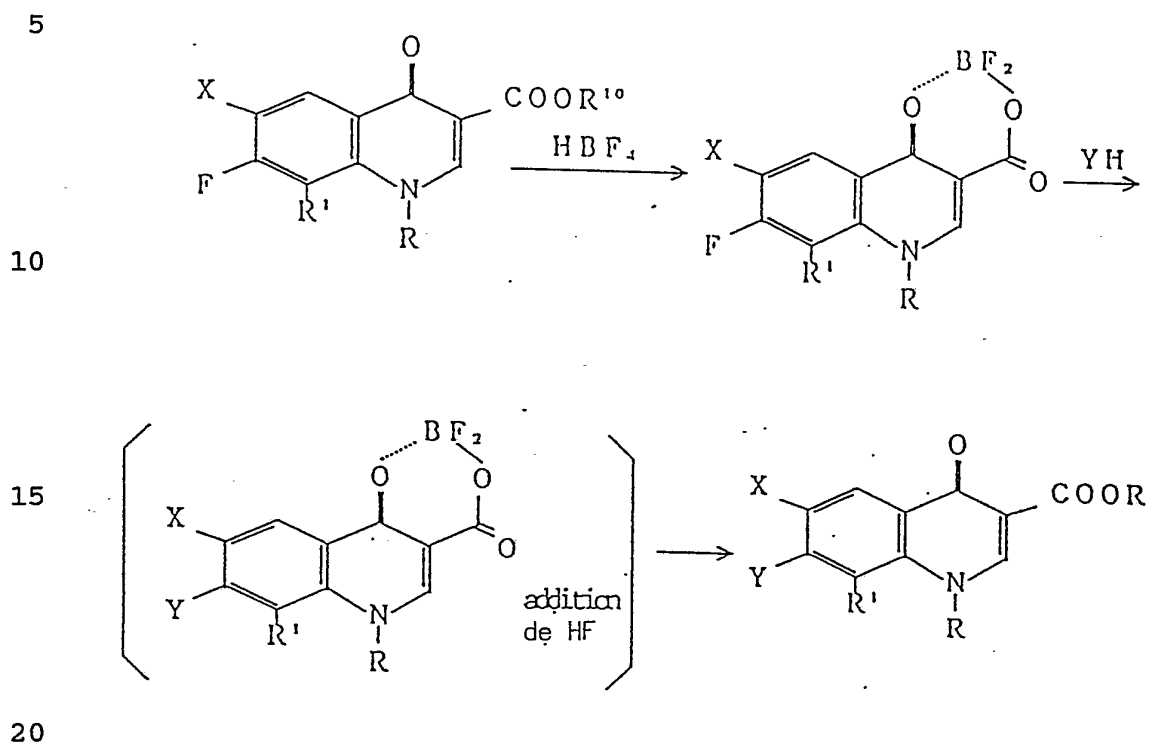
[Comparaison avec la technique conventionnelle]

15 Comme procédé de préparation d'un dérivé de
 l'acide quinolone-carboxylique possédant un groupe
 alcoxy en position 8, il existe deux procédés connus
 tels que ceux ci-après.

20 (1) (décrit dans le brevet japonais Kokai Sho
 62-252772)



(2) (décrit dans le brevet japonais Kokai Sho
63-198664)



Toutefois, étant donné que dans le procédé (1), il
existe un groupe alcoxy, un groupe donneur d'électrons,
25 en position 8 du composé, la réactivité de ce dernier
en position 7 diminue et partant, dans des conditions
réactionnelles douces, on ne peut obtenir le dérivé
visé, l'acide 8-alcoxyquinolonecarboxylique, qu'avec un
rendement extrêmement faible. En outre, lorsqu'on rend
30 sévères les conditions réactionnelles, le groupe alcoxy
en position 8 subit une désalkylation par laquelle il
devient un groupe hydroxyle et partant, on ne peut
obtenir le produit visé avec une pureté élevée.

Etant donné que le procédé (2) fait appel à un
35 composé chélaté de fluorure de bore, on peut obtenir le

produit visé avec un rendement élevé. Toutefois, l'acide borique fluoré est tellement coûteux que les frais deviennent très élevés et, en outre, il est difficile de le préparer au moyen d'un équipement habituel disponible dans l'industrie, étant donné que de l'acide fluorhydrique apparaît comme sous-produit lors de la préparation du produit intermédiaire.

[Moyen pour résoudre le problème]

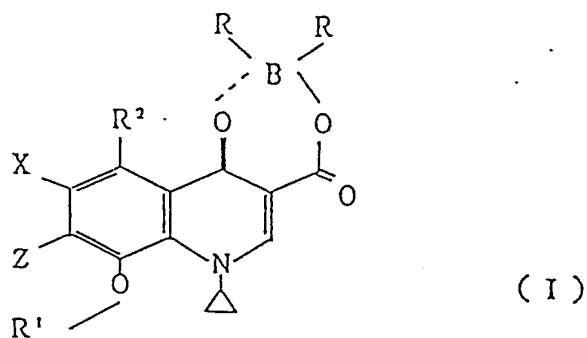
10

Dans ces circonstances, après des recherches intenses menées par les inventeurs de la présente invention sur le procédé de préparation à l'échelle industrielle de l'acide quinolonecarboxylique possédant un groupe alcoxy en position 8, les inventeurs de la présente invention ont trouvé que l'on pouvait résoudre le problème susmentionné en utilisant le bis(acyloxy-0)borate de 1'(acide-0³,0⁴-6,7-substitué-8-alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléine-carboxylique), son sel et son hydrate représentés par la formule générale (I), comme produit intermédiaire.

En d'autres termes, non seulement le composé chélaté de la présente invention est approprié pour sa préparation à l'échelle industrielle, étant donné qu'il ne procure pas d'acide fluorhydrique comme sous-produit qui provoque la corrosion du récipient réactionnel, ainsi que d'autres lors de sa synthèse, mais également la caractéristique réside dans le fait que l'on peut obtenir le produit visé avec un rendement élevé et avec une pureté élevée, en utilisant ce composé chélaté.

En outre, on a également le mérite qu'on peut le préparer avec des coûts extrêmement moindres que ceux du procédé connu.

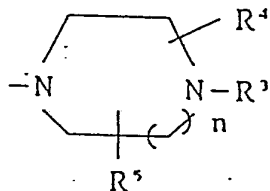
35



10

dans laquelle X désigne un atome d'halogène, R désigne un groupe acyloxy aliphatique contenant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe acyloxy aliphatique contenant de 2 à 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un atome d'halogène ou un groupe acyloxy aromatique contenant de 7 à 11 atomes de carbone, R¹ désigne un groupe alkyle inférieur, R² désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe amino ou un groupe nitro, Z désigne un atome d'halogène,

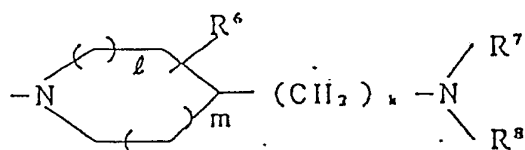
20



25

(dans ce cas-ci, n est égal à 1 ou 2, R³ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aralkyle, R⁴ et R⁵ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle ou un groupe phényle, respectivement) ou

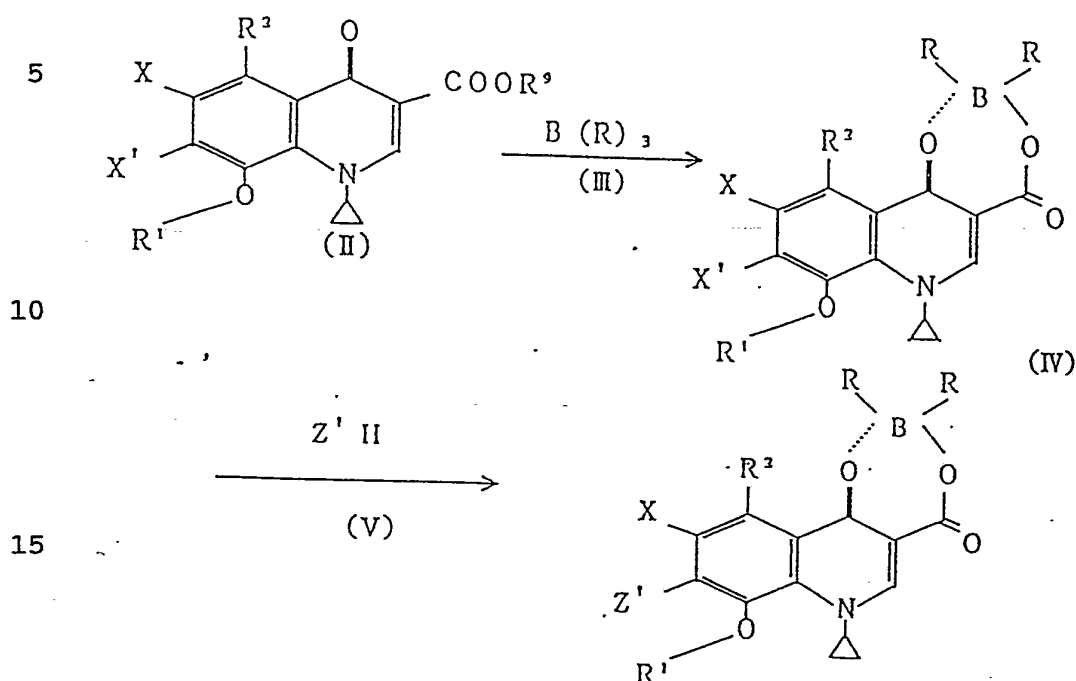
30



5

(dans ce cas-ci, k est égal à 0, 1 ou 2, *l* est égal à 0, 1 ou 2, m est égal à 0 ou 1, R⁶ désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe hydroxyle, R⁷ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alkyle inférieur substitué, R⁸ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aralkyle) ou encore un groupe azétidino, un groupe pyrrolidino, un groupe 3-hydroxypyrrolidino, un groupe pipéridino, un groupe morpholino ou un groupe thiomorpholino.

On peut préparer le composé chélaté de la présente invention conformément au procédé réactionnel ci-après:



où X' désigne un atome d'halogène, R^9 désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, X , R , R^1 , R^2 ont la signification mentionnée ci-dessus et Z' a la définition mentionnée pour Z , dont on exclut un atome d'halogène.

1) On peut préparer un composé de la formule générale dans laquelle Z représente un atome d'halogène, en faisant réagir un composé de formule générale (II) avec un dérivé de triacyloxyborate de formule générale (III) en présence d'un solvant. On peut utiliser le dérivé de triacyloxyborate de formule générale (III) en une quantité de 1 à 50 équivalents, de préférence de 5 équivalents par rapport au composé de formule générale (II).

Comme solvant réactionnel, on peut utiliser un acide organique (par exemple, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide trifluoracétique). A ce moment, la température réactionnelle est comprise dans le domaine de 20 à 200°C, de préférence dans le domaine allant de 20°C au point d'ébullition du solvant utilisé. On peut préparer le dérivé de triacyloxyborate de formule générale (III) en faisant réagir de l'acide borique dans un acide organique (par exemple, l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide trifluoracétique) ou un anhydride d'acide organique (par exemple, l'anhydride acétique, l'anhydride propionique, l'anhydride trifluoracétique) et en présence de chlorure de zinc. On utilise l'acide borique en une quantité de 1,1 à 2 équivalents, de préférence de 1,5 équivalent par rapport au composé de formule générale (II). Dans ce cas, on peut utiliser le dérivé de triacyloxyborate obtenu sans l'isoler pour le faire réagir avec un composé de formule générale (II).

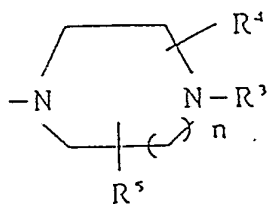
2) On peut préparer un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente autre chose qu'un atome d'halogène, en procédant à la condensation d'un composé représenté par la formule générale (IV) qui correspond à la formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'halogène, avec un composé amino cyclique représenté par la formule générale (V).



(V)

30

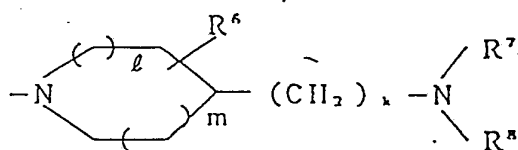
où Z' désigne



5

(dans ce cas-ci, n est égal à 1 ou 2, R^3 désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aralkyle, R^4 et R^5 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle ou un groupe phényle, respectivement) ou

15



20

(dans ce cas-ci, k est égal à 0, 1 ou 2, l est égal à 0, 1 ou 2, m est égal à 0 ou 1, R^6 désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe hydroxyle, R^7 désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alkyle inférieur substitué, R^8 désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aralkyle) ou encore un groupe azétidino, un groupe pyrrolidino, un groupe 3-hydroxypyrrolidino, un groupe pipéridino, un groupe morpholino ou un groupe thiomorpholino.

On peut effectuer la réaction d'un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'halogène, avec un composé amino cyclique représenté par la formule générale (IV), sans solvant

35

ou en présence d'un solvant polaire tel que l'eau, un alcool, l'acétonitrile, le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), l'amide hexaméthylphosphorique (HMPA), la pyridine, la picoline, etc.

5 On choisit éventuellement la température réactionnelle au sein de l'intervalle allant de la température ambiante à 200°C, de préférence de la température ambiante à 100°C.

De manière plus détaillée, il convient de faire
10 réagir un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'halogène, avec une quantité de 1 à 5 fois molaire d'un composé amino cyclique représenté par la formule générale (IV) dans 2 à 10 fois le volume du solvant susmentionné, à une
15 température allant de la température ambiante à 50°C pendant 1 à 50 heures. A ce moment, il est également préférable d'utiliser de la triéthylamine, une base contenant un groupe diazabicyclo ou du carbonate de potassium, etc.

20

[Exemples]

Les exemples sont illustrés ci-après pour expliquer la présente invention plus en détail, mais la
25 présente invention n'est soumise à aucune restriction par ces exemples.

Exemple 1

A un mélange de 57,2 g (0,925 mole) d'acide
30 borique et de 1,24 g de chlorure de zinc, on a ajouté 300 ml d'anhydride acétique et on a alors soumis le mélange à une agitation à 110°C pendant 1,5 heure.

A ce mélange réactionnel, on a ajouté 400 ml d'acide acétique glacial et on a poursuivi l'agitation
35 pendant 1 heure à la même température.

Après l'avoir laissé refroidir, on y a ajouté 200 g (0,619 mole) de 1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-4-oxo-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle à une température de 50-60°C, après quoi, on a
 5 ajouté 200 ml d'acide acétique glacial et on a alors laissé réagir pendant 5 heures.

On a concentré le mélange réactionnel sous pression réduite, on a versé le résidu huileux dans 8 litres d'eau glacée. On a recueilli par filtration le
 10 précipité résultant et on l'a mis en suspension dans 3 litres d'eau et on l'a recueilli par filtration, puis on l'a séché pour obtenir 249 g de bis(acétate-O)-borate de 1'(acide-O³,O⁴-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique)
 15 sous forme d'une poudre jaune-orange clair.

Point de fusion : 113-117°C

Analyse élémentaire (%) (comme C₁₈H₁₆BF₂NO₈· $\frac{1}{4}$ H₂O)

Calculé C 50,56 ; H 3,89 ; N 3,28

Trouvé C 50,32 ; H 3,71 ; N 3,33

20

Spectre NMR (CDCl₃, δ)

	1,13 - 1,60 (4H, m,	)
	1,92 (6H, s, -OCOCH ₃	)
	4,2 (3H, d, J = 2Hz, -OCH ₃	)
25	4,33 - 4,73 (1H, m,	)
	7,97 - 8,28 (1H, dd, J = 8Hz, 10Hz, 5-H)	
	9,24 (1H, s,	2-H)

Exemple 2

30

A 12,3 g (29,1 mmoles) de bis(acétate-O)borate de 1'(acide-O³,O⁴-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique), on a ajouté un mélange de 4,38 g (43,7 mmoles) de 2-méthylpipérazine, de 8,2 ml de triéthylamine et de 30
 35

ml d'acétonitrile, et on a agité pendant une nuit à la température ambiante.

Dans 40 ml d'acétate d'éthyle, on a dissous le résidu obtenu en séparant le solvant par distillation.
 5 Après lavage avec de l'eau, on a séché sur du sulfate de sodium anhydre. On l'a concentré et séché sous pression réduite pour obtenir 12,9 g (rendement 91,0%) de bis(acétate-O)borate de 1'[acide- O^3, O^4 -1-cyclopropyl-7-(3-méthyl-1-pipérazinyl)-6-fluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique].
 10

Point de fusion : 126-129°C

Analyse élémentaire (%) (comme $C_{23}H_{27}BFN_3O_8 \cdot \frac{3}{4}H_2O$)

15 Calculé C 53,45 ; H 5,56 ; N 8,13
 Trouvé C 53,36 ; H 5,46 ; N 7,93

Spectre NMR ($CDCl_3$, δ)

	0,84 - 1,47	(7H, m,	)
20	2,04	(6H, s, -OCOCH ₃	)
	2,47	(1H, = N - H	)
	2,82 - 3,66	(7H, m,	)
	3,80	(3H, s, -OCH ₃	)
	4,10 - 4,35	(1H, m,	)
25	7,93	(1H, d, J=12Hz, 5-H	)
	9,12	(1H, s,	2-H)

Exemple 3

30 On a chargé 2,0 g de bis(acétate-O)borate de 1'(acide- O^3, O^4 -1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique), 1,4 g de cis-3-t-butoxycarbonylamino-4-méthylpyrrolidine, 6 ml d'acétonitrile et 1,6 g de triéthylamine et on a agité
 35 à la température ambiante pendant 24 heures.

Après dissolution dans de l'acétate d'éthyle, on a lavé avec de l'eau.

Après séchage sur du sulfate de sodium anhydre, on a concentré et séché pour obtenir 2,8 g (rendement 98,2%) de bis(acétate-O)borate de 1'[acide-O³,O⁴-[7-(cis-3-t-butoxycarbonylamino-4-méthyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6,7-difluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique]

10 Point de fusion : 146-148°C

Analyse élémentaire (%) (comme C₂₈H₃₅BFN₃O₁₀ · 1 3/4H₂O)

Calculé C 52,97 ; H 6,11 ; N 6,62

Trouvé C 53,01 ; H 5,73 ; N 6,57

15 On peut transformer le bis(acétate-O)borate de 1'[acide-O³,O⁴-1-cyclopropyl-7-(3-méthyl-1-pipérazinyl)-6-fluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique] et le bis(acétate-O)borate de 1'[acide-O³,O⁴-7-(3-amino-4-méthyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-méthoxy-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique] préparés par la présente invention en acide 8-alcoxyquinolone-carboxylique utile à l'échelle industrielle, en utilisant le procédé ci-après.

25

Exemple de référence 1

A 14,2 g (29, 1 mmoles) de bis(acétate-O)borate de 1'[acide-O³,O⁴-1-cyclopropyl-7-(3-méthyl-1-pipérazinyl)-6-fluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique], on a ajouté un mélange de 50 ml de triéthylamine (0,36 mole), de 264 ml d'éthanol et de 60 ml d'eau, que l'on a alors chauffé à reflux tout en agitant pendant 6 heures. On a refroidi la solution réactionnelle, on a séparé par filtration la matière

non dissoute, on a concentré le filtrat et on l'a séché pour obtenir une matière huileuse jaune. On l'a dissoute en la chauffant dans 240 ml d'éthanol et après refroidissement, par filtration, on a recueilli le
 5 précipité résultant pour obtenir 9,1 g (83,4%) d'acide 1-cyclopropyl-7-(3-méthyl-1-pipérazinyl)-6-fluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.

Exemple de référence 2

10

On a dissous 2,8 g de bis(acétate-O)borate de 1'[acide-³,⁰⁴-7(cis-3-t-butoxycarbonylamino-4-méthyl-2-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique] dans du
 15 dichlorométhane et on a ajouté goutte à goutte 40 ml d'acide trifluoracétique, tout en refroidissant avec de l'eau.

Après agitation à la température ambiante pendant 30 minutes, on l'a concentré. Après avoir ajouté 40 ml
 20 d'eau au résidu et l'avoir neutralisé avec une solution aqueuse de NaOH, on l'a extrait dans de l'acétate d'éthyle.

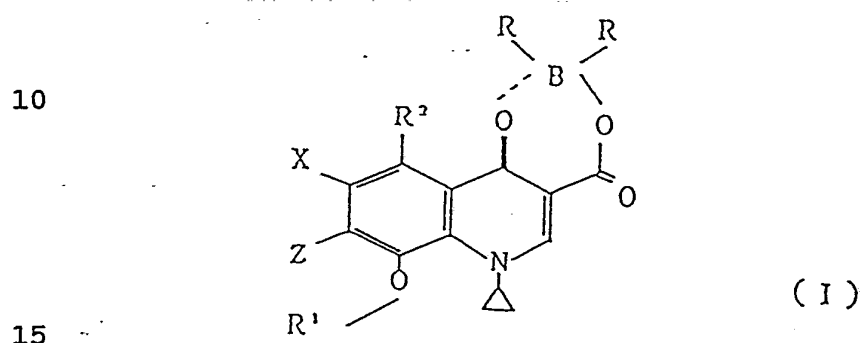
Après avoir lavé la couche organique avec de l'eau saline saturée, on l'a séché sur du sulfate de sodium
 25 anhydre, concentré et séché.

En ajoutant 10 ml d'éthanol, on l'a dissous en l'y chauffant et après refroidissement, on a recueilli par filtration le précipité résultant que l'on a ensuite séché pour obtenir 1,0 g (57,4%) d'acide 7-(cis-3-amino-4-méthyl-1-pyrrolidinyl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-
 30 8-méthoxy-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoléinecarboxylique.

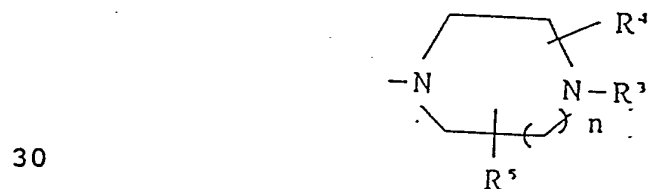
Point de fusion : 214 - 215°C.

REVENDICATIONS

1. Bis(acyloxy-O)borate de 1'(acide-0³,0⁴-6,7-
substitué-8-alcoxy-1-cyclopropyl-1,4-dihydro-4-oxo-3-
5 quinoléine carboxylique), son sel et son hydrate,
représentés par une formule générale (I)



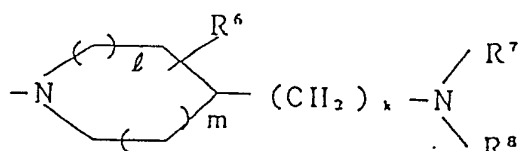
dans laquelle X désigne un atome d'halogène, R désigne
un groupe acyloxy aliphatique contenant de 2 à 6 atomes
de carbone, un groupe acyloxy aliphatique contenant 2 à
20 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un
atome d'halogène ou un groupe acyloxy aromatique
contenant de 7 à 11 atomes de carbone, R¹ désigne un
groupe alkyle inférieur, R² désigne un atome
d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe amino ou un
25 groupe nitro, Z désigne un atome d'halogène,



(dans ce cas-ci, n est égal à 1 ou 2, R³ désigne un
atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un
groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe
35 aralkyle, R⁴ et R⁵ représentent chacun, indépendamment

l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle ou un groupe phényle, respectivement) ou

5

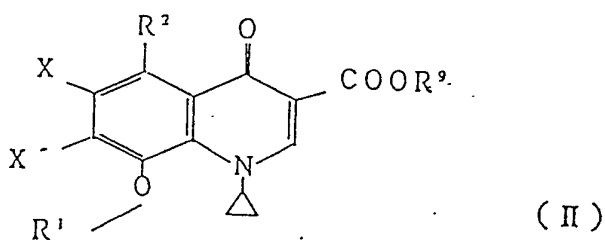


10

(dans ce cas-ci, k est égal à 0, 1 ou 2, l est égal à 0, 1 ou 2, m est égal à 0 ou 1, R⁶ désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe hydroxyle, R⁷ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alkyle inférieur substitué, R⁸ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aralkyle) ou encore un groupe azétidino, un groupe pyrrolidino, un groupe 3-hydroxypyrrolidino, un groupe pipéridino, un groupe morpholino ou un groupe thiomorpholino.

2. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'halogène, qui est caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule générale (II)

30



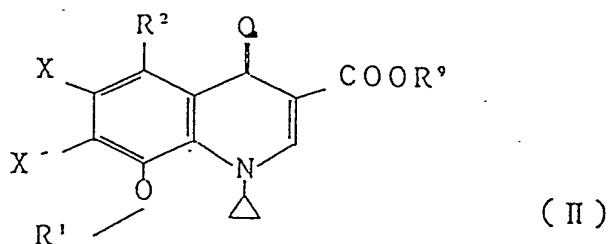
35

dans laquelle X, X' désignent un atome d'halogène, respectivement, R¹ désigne un groupe alkyle inférieur, R² désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe amino ou un groupe nitro, R⁹ désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, avec un



où R désigne un groupe acyloxy aliphatique contenant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe acyloxy aliphatique contenant de 2 à 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un atome d'halogène, ou un groupe acyloxy aromatique contenant de 7 à 11 atomes de carbone.

3. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'halogène, qui est caractérisé en ce qu'on fait réagir de l'acide borique dans un acide organique ou dans un anhydride d'acide organique en présence de chlorure de zinc, pour obtenir un dérivé de triacyloxyborate et sans l'isoler, on le fait réagir avec un composé de



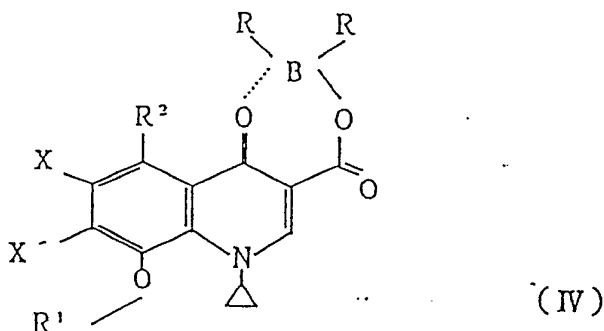
dans laquelle X, X' désignent un atome d'halogène, respectivement, R¹ désigne un groupe alkyle inférieur, R² désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène,

un groupe amino ou un groupe nitro et R^9 désigne un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur.

4. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (I) dans laquelle Z représente autre chose qu'un atome d'halogène, qui est **caractérisé en ce qu'on** condense un composé représenté par une formule générale (IV) qui correspond à la formule générale (I) dans laquelle Z représente un atome d'halogène

10

15



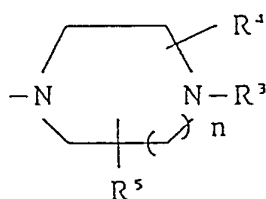
20 où X, X' désignent un atome d'halogène, respectivement, R désigne un groupe acyloxy aliphatique contenant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe acyloxy aliphatique contenant de 2 à 6 atomes de carbone éventuellement substitués par un atome d'halogène ou un groupe acyloxy
25 aromatique contenant de 7 à 11 atomes de carbone, R' désigne un groupe alkyle inférieur, R^2 désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe amino ou un groupe nitro, avec un composé amino cyclique représenté par une formule générale (V)

30



où Z' désigne

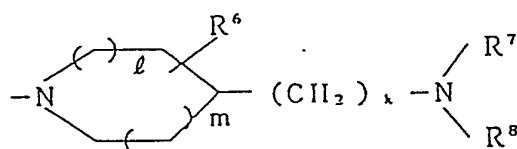
35



5

(dans ce cas-ci, n est égal à 1 ou 2, R³ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aralkyle, R⁴ et R⁵ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkyle inférieur substitué, un groupe cycloalkyle ou un groupe phényle, respectivement) ou

15



(dans ce cas-ci, k est égal à 0, 1 ou 2, l est égal à 0, 1 ou 2, m est égal à 0 ou 1, R⁶ désigne un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe hydroxyle, R⁷ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ou un groupe alkyle inférieur substitué, R⁸ désigne un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe acyle, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aralkyle) ou encore un groupe azétidino, un groupe pyrrolidino, un groupe 3-hydroxypyrrolidino, un groupe pipéridino, un groupe morpholino ou un groupe thiomorpholino.